

Коротке повідомлення
від МОЗ України,
4 вересня 2018 р.

КЛЮЧОВІ ЗМІНИ В ЛІКУВАННІ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТА РИФАМПІЦИН- РЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ (МР/РифР ТБ)

Одним з основних обов'язків Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) є надання рекомендацій, що ґрунтуються на доказовій базі, для інформування громадських служб охорони здоров'я держав-членів та інших зацікавлених сторін.

Останні рекомендації ВООЗ, що ґрунтуються на доказових даних, для лікування мультирезистентного¹ або рифампіцин-резистентного туберкульозу (МР/РифР ТБ) були опубліковані в жовтні 2016 року. Таким чином, нові дані потребували офіційного розгляду ВООЗ. Анонімні дані окремих пацієнтів із клінічних випробувань, спостережних досліджень та досліджень когорт, а також програмного впровадження як довготривалого, так і короткотривалого курсів лікування МР ТБ були включені до бази індивідуальних даних пацієнтів із МР/РифР ТБ (IPD), розміщеної на ресурсах університету Макгілла, Канада, за контрактом із ВООЗ.

Були застосовані кохранівські міжнародні методи метааналізу для оцінки відносної значущості окремих препаратів у результатах лікування пацієнтів, а також для інформування щодо складання курсів лікування для МР/РифР ТБ, тривалості лікування та впливу профілів резистентності на результати лікування.

ВООЗ скликала збори Групи, відповідальної за розробку рекомендацій, яка засідала 16-20 липня 2018 року, з метою оцінки результатів проведеного аналізу, використовуючи міжнародну систему GRADE (Розробка, оцінка та експертиза ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій), для оцінки наукових даних та розробки рекомендацій та настанов, заснованих на доказовій базі. Нові рекомендації щодо лікування МР ТБ будуть опубліковані пізніше, у 2018 році. Ці рекомендації замінять усі попередні та поточні рекомендації ВООЗ щодо лікування МР/РифР ТБ.

¹ Комбінована резистентність до рифампіцину та ізоніазиду — двох найважливіших протитуберкульозних препаратів.

Метою даного повідомлення є інформування керівників програм щодо лікування туберкульозу, а також інших зацікавлених сторін з-поміж держав-членів ВООЗ про нові аспекти лікування МР ТБ, які впливають після проведення оцінки нових даних. Дане повідомлення підкреслює, які саме негайні кроки необхідно вжити для того, щоб впевнитися, що пацієнти з МР/РифР ТБ отримують лікування відповідно до останніх даних щодо ефективності та безпеки.

Розуміючи, що відразу неможливо впровадити нові стандарти лікування в кожному окремому випадку МР ТБ, все ж стратегічне планування необхідно розпочати відразу ж для забезпечення швидкого переходу до виконання нових майбутніх рекомендацій ВООЗ.

Джерела інформації

- База даних пацієнтів з інформацією про більш ніж 12 000 пацієнтів із 50 досліджень довготривалих курсів лікування МР ТБ.
- Нові дані, отримані з 26 країн, які прийняли рекомендації ВООЗ, включаючи використання короткотривалого курсу лікування на території Африки та Азії, а також дані щодо використання бедаквіліну на глобальному рівні.
- Сукупні результати з рандомізованого контрольованого випробування деламаніду, фаза III, компанії Otsuka, опубліковані в жовтні 2017 року та проаналізовані ВООЗ у повідомленні від січня 2018 року.
- Сукупні кінцеві результати рандомізованого контрольованого клінічного випробування STREAM, Етап 1, 9-місячного короткотривалого курсу лікування МР ТБ після публікації проміжних результатів у жовтні 2017 року та первинної оцінки ВООЗ у повідомленні від лютого 2018 року.
- Фармакокінетичні дані, а також дані про безпеку, отримані з випробувань застосування бе-

даквіліну та деламаніду в дітей, для розгляду питання про продовження застосування рекомендацій для лікування дітей та підлітків.

Кінцеві результати лікування були використані для розробки рекомендацій. Серії даних про пацієнтів, які показували лише проміжні результати (наприклад, такі як припинення бактеріовиділення на 6-му місяці), не бралися до уваги, враховуючи те, що не було достовірно визначено кореляцію між такими сурогатними точками клінічної ефективності та кінцевими результатами.

Принципи лікування

- Перед взяттям на лікування МР ТБ усі пацієнти повинні пройти належне консультування для забезпечення їхньої поінформованості та участі в прийнятті рішень.
- Інформація для пацієнтів повинна відображати нові дані для забезпечення поінформованості пацієнтів щодо можливих варіантів лікування.
- Дуже важливим є соціальний супровід для забезпечення прихильності до лікування та підходу до лікування, орієнтованого на пацієнта.
- Активний моніторинг та управління безпекою протитуберкульозних препаратів (ПТП) є ключовим аспектом для усіх пацієнтів, прийнятих на лікування МР ТБ.

Ключові зміни в препаратах

Довготривалі курси лікування МР ТБ²

Переглянута класифікація ПТП, рекомендованих до застосування у довготривалих курсах лікування МР ТБ, надана в Таблиці. Препарати були перегруповані в **три категорії та оцінені**, ґрунтуючись на останніх даних щодо співвідношення ефективності та безпеки:

- **Група А:** Препарати, що повинні бути пріоритетними: левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквілін та лінезолід.
- **Група В:** Препарати, що повинні бути додані далі: клофазимін, циклосерин/теризидон.
- **Група С:** Препарати, що повинні бути включені для завершення курсу лікування та у випадку, коли препарати з груп А та В не можуть бути використані: етамбутол, деламанід³, піразинамід, іміпенем/циластатин, меропенем, амікацин (стрептоміцин), етіонамід/протіонамід, р-аміносаліцилова кислота.

Препарати, які більше не рекомендуються до

² Довготривалі курси лікування МР ТБ зазвичай тривають 18-20 місяців та можуть бути стандартними або індивідуальними. Як правило, такі курси лікування складаються з щонайменше п'яти препаратів, які вважаються ефективними.

³ Позиція деламаніду буде переглянута після отримання індивідуальних даних пацієнтів із клінічного випробування 213 компанії Otsuka; ці дані не були доступними під час оцінки даних, що проводилася раніше.

застосування, — це **канаміцин** та **капреоміцин**, враховуючи підвищений ризик невдачі лікування та рецидиву, що пов'язано з їхнім використанням у довготривалих курсах лікування МР ТБ. Використання амікацину не показало тієї ж залежності, хоча до приймання даного препарату підходять ті ж міркування щодо безпеки, що й для інших ін'єкційних препаратів.

Амоксицилін/клавуланова кислота повинна використовуватися лише в поєднанні з карбапенемами.

Таблиця також показує загальний підхід під час складання схеми лікування МР ТБ для дорослих та дітей, ґрунтуючись на переглянутій класифікації. Схема лікування складається шляхом додавання препаратів до схеми послідовно, рухаючись униз по трьох групах.

Додатково до класифікації відповідно до співвідношення ефективності та безпеки вибір також ґрунтується: на наданні переваги пероральним препаратам над ін'єкційними; результатах тесту на медикаментозну чутливість (ТМЧ); надійності існуючих методів ТМЧ; рівні хіміорезистентності серед населення; історії попереднього приймання препаратів пацієнтом; переносимості препаратів; та потенційній взаємодії препаратів між собою.

Консультування щодо того, яким чином найкраще оптимізувати ці аспекти під час лікування МР ТБ, все ще триває та включає мінімальну кількість препаратів, необхідних під час складання режиму лікування МР ТБ, враховуючи нову класифікацію та максимізуючи ефективність режиму лікування у випадку, якщо присутня резистентність чи непереносимість окремих препаратів.

Варіанти для вибору препаратів для інтенсивної фази, а також фази продовження, більш детальні рекомендації щодо критеріїв відбору пацієнтів, кількість препаратів та тривалість лікування, дозування для дорослих та дітей, лікування туберкульозу з розширеною резистентністю (РР ТБ) та використання результатів ТМЧ будуть надані під час публікації кінцевих рекомендацій ВООЗ.

Короткотривалі курси МР ТБ⁴

- Клінічне випробування STREAM, Етап 1, показало, що в пацієнтів, які відповідали критеріям відбору, успішність лікування під час короткострокового курсу лікування МР ТБ була такою ж, як і під час лікування довготривалим курсом, який відповідає попереднім рекомендаціям ВООЗ.

⁴ У цьому документі під короткостроковим курсом лікування МР ТБ розуміють курс лікування МР ТБ, що триває 9-12 місяців і який, в основному, є стандартизованим, склад та тривалість якого тісно пов'язані з тим курсом, для якого є задокументована доказова база з різних контекстів. Зазвичай схема така: 4-6 Km(Am)-Mfx-Pto(Eto)-Cfz-Z-H висока доза-E/5 Mfx-Cfz-Z-E.

- Під час спостережного дослідження короткострокові курси лікування МР ТБ, подібні до курсу лікування, що досліджувався під час клінічного випробування STREAM, Етап 1, показали загальну вірогідність успішного лікування порівняно з довготривалими курсами, із нижчим ризиком перерви в лікуванні. Однак короткострокові режими лікування були пов'язані з вищим ризиком невдачі лікування чи рецидиву порівняно з довготривалими курсами, особливо в тих випадках, коли була присутня резистентність до основних препаратів короткострокового курсу або якщо ж довготривалий курс лікування включав один або більше препаратів із групи А, зазначених у Таблиці.

Таблиця. Класифікація препаратів, рекомендованих до використання під час довготривалих курсів лікування МР ТБ

ГРУПА	ПРЕПАРАТ	Скорочення
Група А: Включайте усі три препарати (якщо тільки вони не можуть бути використані)	Левофлоксацин АБО Моксифлоксацин Бедаквілін ^{1,4} Лінезолід ²	Lfx Mfx Bdq Lzd
Група В: Додавайте обидва препарати (якщо тільки вони не можуть бути використані)	Клофазимін Циклосерин АБО Теризидон	Cfz Cs Trd
Група С: Додавайте для завершення схеми та у випадку, якщо препарати з груп А та В не можуть бути використані	Етамбутол Деламанід ^{3,4} Піразинамід ⁵ Іміпенем/циластатин АБО Меропенем ⁶ Амікацин (АБО Стрептоміцин) ⁷ Етіонамід АБО Протіонамід p-аміносаліцилова кислота	E Dlm Z lpm-Cln Mpm Am (S) Eto Pto PAS

Примітки: ¹ — Докази щодо безпеки та ефективності Bdq після 6 місяців використання були недостатніми для перегляду; під час продовження використання Bdq для окремих пацієнтів потрібно буде керуватися практиками застосування медичних препаратів не за показаннями. ² — Оптимальна тривалість використання Lzd не визначена. Використання впродовж щонайменше 6 місяців було дуже ефективним, хоча токсичність препарату може обмежити його застосування. ³ — Позиція Dlm буде переглянута, як тільки індивідуальні дані пацієнтів із клінічного випробування 213 будуть отримані; ці дані не були доступними для оцінки доказової бази в липні, як було зазначено вище. Докази щодо безпеки та ефективності Dlm після 6 місяців використання були недостатніми для перегляду; під час продовження використання Dlm для окремих пацієнтів потрібно буде керуватися практиками застосування медичних препаратів не за показаннями. ⁴ — Доказів щодо одночасного використання Bdq та Dlm було недостатньо для перегляду. ⁵ — Z вважається ефективним препаратом лише тоді, коли чутливість підтверджена ТМЧ. ⁶ — Амоксицилін/клавуланова кислота додається з кожною дозою lpm-Cln або Mpm, але не вважається окремим препаратом і не повинен застосовуватися як окремий препарат. ⁷ — Am та S повинні братися до уваги лише тоді, коли результати ТМЧ підтвердили чутливість та є можливість забезпечити високоякісний моніторинг слуху. S повинен братися до уваги лише тоді, коли неможливо використати Am і якщо результати ТМЧ підтвердили чутливість (резистентність до S не визначається за допомогою молекулярного лінійного зонд-аналізу на 2-й ряд, у цьому випадку необхідним є проведення фенотипного ТМЧ).

- Не вистачає даних щодо виконання короткострокових курсів лікування МР ТБ, які були змінені, порівняно зі стандартизованим курсом, рекомендованим у 2016 році (наприклад, заміна ін'єкційного препарату бедаквіліном чи лінезолідом або заміна моксифлоксацину левофлоксацином).

Вибір режиму лікування МР ТБ

Варіанти лікування для МР ТБ стають все більш індивідуалізованими як результат впровадження інновацій у діагностиці та покращення наукового розуміння молекулярних основ резистентності до препаратів, фармакокінетики та фармакодинаміки ПТП. З поточного аналізу наукових даних можна виділити три чіткі фактори:

- доцільність ефективних та повністю пероральних режимів лікування для більшості пацієнтів;
- необхідність переконатися в тому, що резистентність до препаратів виключена (щонайменше до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів), перед початком лікування пацієнтів, особливо для короткотривалих курсів лікування МР ТБ;
- необхідність уважного спостереження за безпекою пацієнтів та реакцією на лікування, а також визначення порогу для переходу пацієнтів, які не відповідають на лікування, або тих, у кого спостерігається непереносимість препаратів, на альтернативні препарати та/або нові режими лікування, ґрунтуючись на новій класифікації препаратів у Таблиці.
- Програми, а також зацікавлені сторони, які беруть участь в імплементації даних програм, повинні розпочати поступовий перехід для якнайшвидшого впровадження майбутніх нових рекомендацій ВООЗ.
- Програми, а також зацікавлені сторони, які беруть участь в імплементації даних програм, що використовують довготривалі курси лікування МР ТБ із хорошими результатами та достатніми можливостями для моніторингу безпеки лікарських препаратів, повинні:
 - оцінити та адаптувати режим лікування окремих пацієнтів, не чекаючи, доки будуть використані існуючі запаси препаратів, зокрема ін'єкційних препаратів;
 - інформувати пацієнтів на лікуванні про відносні переваги та недоліки продовження їхнього поточного режиму лікування, зокрема застосування ін'єкційних препаратів та етіонаміду/протіонаміду;
 - посилити клінічний та мікробіологічний моніторинг, а також моніторинг безпеки, щоб забезпечити швидкий перехід пацієнтів на нові довготривалі курси лікування МР ТБ у випадку появи перших ознак непереносимості препаратів або відсутності реакції на препарати.

- Програми, а також зацікавлені сторони, що використовують стандартизовані коротші режими лікування МР ТБ із хорошими результатами та достатніми можливостями для моніторингу безпеки лікарських препаратів (особливо ототоксичності), повинні:
 - замінити канаміцин на амікацин у короткострокових курсах лікування, не чекаючи, доки будуть використані існуючі запаси канаміцину;
 - інформувати пацієнтів на лікуванні про відносні переваги та недоліки продовження короткострокового курсу лікування із застосуванням канаміцину;
 - посилити клінічний та мікробіологічний моніторинг, а також моніторинг безпеки, щоб забезпечити швидкий перехід пацієнтів на нові довготривалі курси лікування МР ТБ у випадку появи перших ознак непереносимості препаратів, ототоксичності або відсутності реакції на препарати.
- Рішення розпочати стандартизований короткостроковий курс лікування МР ТБ для вперше діагностованих пацієнтів повинно прийматися відповідно до вибору пацієнта та клінічного судження, для пацієнтів, у яких не спостерігається жодних із нижчезазначених ознак:
 - резистентність чи підозра на неефективність препарату в межах короткострокового курсу лікування МР ТБ (за винятком резистентності до ізоніазиду);
 - приймання одного чи більше препаратів 2-го ряду під час лікування протягом >1 місяця (якщо тільки чутливість до цих препаратів 2-го ряду не підтверджена);
 - непереносимість будь-якого з препаратів у короткостроковому курсі лікування МР ТБ чи ризик виникнення токсичних явищ (наприклад, взаємодія препаратів між собою);
 - вагітність;
 - дисемінований, менінгеальний ТБ або ТБ центральної нервової системи; або ж будь-яка позалегенева інфекція в пацієнтів із ВІЛ.
- Програми, а також зацікавлені сторони, що розглядають використання модифікованих короткострокових курсів лікування, повинні взяти до уваги, що наразі бракує даних щодо заміни будь-якого з препаратів на альтернативні лікарські засоби для короткострокового курсу (наприклад, заміни ін'єкційного препарату на бедаквілін чи інші пероральні препарати; заміни моксифлоксацину на левофлоксацин).
- Програмам, а також зацікавленим сторонам рекомендується розглядати будь-які зміни до стандартизованих короткострокових курсів

лікування МР ТБ лише в умовах операційного дослідження, виконавши такі кроки:

- підготовка відповідного протоколу, в якому зазначаються критерії відбору, складові режиму лікування, графік моніторингу та інші ключові елементи (див. базовий шаблон);
- затвердження національним експертним комітетом з етики перед реєстрацією будь-якого пацієнта;
- проведення лікування відповідно до стандартів, рекомендованих ВООЗ, включаючи підписання інформованої згоди; дотримання принципів гарної клінічної практики; активний моніторинг та управління безпекою протитуберкульозних препаратів (aDSM); а також регулярне спостереження за пацієнтами для оцінки ефективності режиму лікування.
- Програми, а також зацікавлені сторони можуть клопотати для отримання рекомендацій від ВООЗ перед тим, як приступити до операційного дослідження в межах модифікованих короткострокових режимів лікування.

Наступні кроки

- Об'єднані, оновлені та деталізовані рекомендації ВООЗ щодо лікування МР ТБ будуть опубліковані до кінця 2018 року, включаючи деталізовану оцінку даних GRADE, яка обґрунтує зміни відповідно до вимог Експертного комітету з рекомендацій ВООЗ.
- Рекомендації ВООЗ 2018 р. будуть супроводжуватися *Керівництвом до Рекомендацій ВООЗ для програмного управління хіміорезистентним туберкульозом*.
- ВООЗ створює багатосторонню оперативну робочу групу⁵ для координації підтримки національних протитуберкульозних програм для швидкого впровадження передбачених змін. Як першочергове завдання оперативна робоча група надаватиме підтримку країнам під час проведення швидкої ситуативної оцінки їхніх нагальних потреб, а також під час коригування планів заготівель медичних препаратів та діагностичних засобів. Подальші заходи включатимуть підтримку країн для оновлення їхніх національних керівних принципів, бюджетів для майбутніх програм та систем моніторингу з метою переходу до більш ефективних режимів лікування МР ТБ. Проект технічного завдання для оперативної робочої групи наведено в Додатку 1.

⁵ Уже представлені: ВООЗ; USAID; Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, ТБ та малярією; Партнерство Stop TB; Глобальний центр із забезпечення лікарськими засобами; ЮНІТЕЙД (перелік інших членів буде затверджено протягом серпня 2018 року).

Подяка

Ми з вдячністю відзначаємо роботу членів Групи, відповідальної за розробку рекомендацій, яка консультувала ВООЗ, експертів з оцінки даних у медичному центрі в університеті Макгілла, Канада, та, зокрема, укладачів даних та пацієнтів із МР/РифР ТБ, чиї дані дозволили розробити нові рекомендації ВООЗ.

Цей документ підготували співробітники Глобальної програми з лікування туберкульозу при ВООЗ (Денніс Фалзон, Ернесто Джарамілло, Лайс Гонзалес-Ангуло, Фуад Мірзаєв, Карін Вейер) за адміністративної підтримки Івана Бабовіка.

Фінансування було здійснено з основних фондів ВООЗ.

Оперативна робоча група ВООЗ для підтримки переходу країни до нових рекомендацій щодо лікування МР ТБ

Контекст

ВООЗ опублікує нові рекомендації для лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу (МР/РифР ТБ) до кінця року. Ці рекомендації матимуть суттєві наслідки для національних програм із протидії туберкульозу, їхніх технічних та фінансових партнерів, а також інших зацікавлених сторін.

Впровадження нових рекомендацій повинно відбуватися швидко, враховуючи, що це будуть значові зміни в лікуванні МР/РифР ТБ. Однак буде дуже важливо мінімізувати перебої в роботі національних систем охорони здоров'я, водночас забезпечуючи вдосконалення діагностування та лікування пацієнтів.

Тому ВООЗ створює багатосторонню оперативну робочу групу, яка допомагатиме країнам із високим МР ТБ навантаженням та іншим країнам-членам підготуватися до плавного переходу задля реалізації нових рекомендацій.

Стати членом оперативної робочої групи можна, запропонувавши свою кандидатуру для розгляду ВООЗ на LDR@who.int. Членство може отримати будь-яка особа чи установа, яка має досвід, можливості та ресурси для надання підтримки країнам протягом перехідного етапу та до повної реалізації нових рекомендацій ВООЗ.

Будь ласка, вкажіть свій досвід та компетентність під час подання заявки.

Досвід та компетентність

Покращення у сфері діагностики та лабораторних досліджень; управління закупівлями та поставками; планування бюджету; активний моніторинг та управління безпекою препаратів; технічне забезпечення на рівні країни; клінічне ведення пацієнтів; навчання; інформаційно-просвітницька діяльність та соціальна мобілізація.

Цілі

- Оцінити та забезпечити вирішення короткострокових та довгострокових операційних наслідків впровадження нових рекомендацій ВООЗ для національних програм лікування МР ТБ, забезпечити навчання основного персоналу, фінансування, визначення цілей, адаптацію короткострокових та довгострокових планів закупівель.
- Співпрацювати для оцінки завдань, які виникають у конкретних країнах, та забезпечити рішення, особливо протягом етапу переходу, а також впевнитися в тому, що цей перехід супроводжується підтримкою країн аж до повної реалізації нових рекомендацій.
- Забезпечити активну та чітку комунікацію між усіма основними зацікавленими сторонами щодо заходів, що здійснюються для підтримки переходу.

Результати

- Консультування та підтримка країн щодо змісту та процесу переходу до повної імплементації нових рекомендацій.
- Консультування ВООЗ щодо подальших дій та додаткової підтримки для забезпечення повної реалізації рекомендацій.

План-графік

Очікується, що робота оперативної робочої групи розпочнеться в серпні 2018 року, а цілі групи будуть досягнуті до червня 2019 року. Результати роботи будуть повідомлені до Стратегічної та технічної консультативної групи при ВООЗ (ВООЗ-STAG).